



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬科学）
報告番号	乙 第1878号
学位記番号	論 第 196 号
氏 名	武中 徹
授与年月日	平成 29 年 2 月 28 日
学位論文の題名	腸管における薬物吸収及び代謝の予測モデルの構築
論文審査担当者	主査： 湯浅 博昭 副査： 松永 民秀，牧野 利明，林 秀敏

氏 名	たけなか とおる 武中 徹
学位の種類	博士（薬科学）
学位の番号	薬論博第 196 号
学位授与の日付	平成 29 年 2 月 28 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	腸管における薬物吸収及び代謝の予測モデルの構築
論文審査委員	（主査）教授 湯浅 博昭 （副査）教授 松永 民秀 ・ 教授 牧野 利明・教授 林 秀敏

論文内容の要旨

腸管吸収を予測する評価系としては、ヒト結腸がん由来細胞株である Caco-2 細胞が汎用されてきたが、ヒトの正常な *in vivo* の enterocyte に比較して、一部のトランスポーター発現量の変動や、細胞間隙経路（paracellular route）を介した透過の欠如といった差異が報告されている。また、腸管における代謝に最も重要な寄与を果たしている CYP3A4 に関しても、Caco-2 細胞では発現量が著しく低いことが知られている。一方、腸管上皮の陰窩底部に存在している小腸幹細胞は、高い増殖能と、enterocyte への分化能を有することが知られており、小腸幹細胞を含む初代培養のヒト小腸上皮細胞（human small intestinal epithelial cell、HIEC）を培養し、コロニーを単離することで、拡大培養可能な HIEC が得られた。本論文では、小腸幹細胞を enterocyte へと分化させた HIEC の単層膜を用いた新規経口吸収評価系を構築した。また、腸管代謝の新規評価系として、ヒト人工染色体（human artificial chromosome、HAC）ベクターを用いて CYP3A4 遺伝子及び NADPH-cytochrome P450 reductase（CPR）遺伝子を導入した Caco-2 細胞を構築した。本研究で構築された評価系は、薬物吸収のモデル系として有用であることを示したことから、薬物動態試験での利用が期待される。

論文審査の結果の要旨

本研究では、小腸幹細胞を enterocyte へと分化させた HIEC 単層膜を用いた、新規な薬物吸収の予測モデルの構築を目的に検討を行った。分化後の HIEC 単層膜は、paracellular pore の間隙率といった点で、吸収性評価に汎用されている Caco-2 細胞に比較して、*in vivo* のヒト小腸により近い特長を有しており、また、efflux transporter の輸送活性も認められることから、様々な特性の化合物におけるヒト吸収率を、より高い予測精度で評価できることが明らかとなった。また、CYP3A4-CPR-HAC/Caco-2 細胞の単層膜を用いて得られた CYP3A4 基質薬の ER 値と、臨床における E_g がよく相関したことから、得られた回帰直線を用いることで、CYP3A4 によって代謝される新規薬剤における F_g を精度よく予測できると考えられた。本研究において構築した、腸管における吸収及び代謝の定量的予測に関する両モデルを組み合わせる活用することにより、高いバイオアベイラビリティを示す開発候補化合物を選択すること、また、そのヒト体内動態を定量的に予測することが可能となり、医薬品開発の成功確率の向上に貢献するものとする。

上記の研究は、腸管における薬物の吸収及び代謝の定量的な予測モデルを開発したものであり、薬物動態学上で重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。よって本研究者は、博士（薬学）の学位を得る資格があると認める。